



Ansvarig: Katharina Fink och Jan Lycke (20210608, 20210310)

Övergripande rekommendation för behandling av NMOSD

SMS rekommendationer gällande AQP4 ak positiv NMOSD:

- Förebyggande behandling av AQP4 ak positiv NMOSD behandlas med anti-CD20 behandling med startdos rituximab 1000 mg iv och därefter 500 mg iv var 3:e månad under första året, följt av utglesning till 6 månaders intervall förutsatt att B-cells nivån i blodcirkulationen vidmakthålls på låg (eftersträva icke mätbar nivå). Vid skovgenombrott kan doseringsintervallet behöva minskas alternativt görs byte till annan sjukdomsmodifierande behandling. Behandlingssvikt på anti-CD20 behandling definieras som skovgenombrott trots icke mätbara nivåer av B-celler i blodet.
- Om anti-CD20 behandling inte ger tillräcklig effekt, inte tolereras, medför ökad risk för svåra biverkningar eller av annan anledning bedöms olämpligt rekommenderas i första hand behandling med anti-IL-6 receptor (IL-6R) blockad.
- I de fall där effekten av anti-CD20 eller anti-IL-6R är otillräcklig eller om behandlingarna av annan anledning inte bedöms lämpliga rekommenderas behandling med AHSCT eller ekulizumab (se SMSS rekommendation). Efter godkännande av EU kan även inebilizumab utgöra behandlingsalternativ (se SMSS respektive rekommendation)

SMS rekommendationer gällande AQP4 ak negativ NMOSD:

- Det vetenskapliga stödet för behandling av AQP4 ak negativ NMOSD är bristfälligt. Populationen skiljer sig kliniskt och terapeutiskt från seropositiv NMOSD. I de pivotala randomiserade kontrollerade studierna med monoklonala antikroppsbehandlingar vid NMOSD ingick inte AQP4 ak neg patienter (ekulizumab), föreföll behandlingen vara utan effekt (satralizumab) eller saknade power för att utvärdera behandlingseffekten i denna grupp (inebilizumab). Vid AQP4 ak negativ NMOSD har ca 30% MOG ak. Dessa patienter förefaller ha betydligt sämre effekt av de behandlingar som rekommenderas för AQP4 NMOSD. Andra behandlingsrekommendationer gäller därför för MOG associerad sjukdom (MOGAD).
- NMOSD som är dubbelnegativa (negativa i serologisk test för både AQP4 och MOG) rekommenderas trots bristande vetenskapligt stöd att följa de behandlingsrekommendationer som gäller för AQP4 ak positiv NMOSD. Undantag utgör ekulizumab, satralizumab och inebilizumab som saknar indikation eller evidens för effekt på AQP4 ak negativ NMOSD.

Bakgrund

Neuromyelitis optika spektrum tillstånd (NMOSD) är inflammatoriska sjukdomar i CNS. Hos ca 70-80% av NMOSD patienterna utgör akvaporin 4 vattenkanalerna (AQP4) målet för det autoimmuna angreppet i CNS och AQP4 ak kan hos dessa påvisas i serum. AQP4 är fr.a. lokaliserade på astrocyternas fototuskott. Den antikroppsmedierade inflammationen leder ofta till irreversibla vävnadsskador i både grå och vit substans, ibland med inslag av nekroser, vilket leder till bestående funktionsförluster. Förebyggande behandling är följaktligen avgörande för att förhindra skov och minska risken för handikapputveckling. Immunosuppressiv behandling skall påbörjas snarast efter den kliniska debuten (andra rekommendationer gäller för MOGAD). NMOSD förekommer i alla åldrar med högst incidens vid ca 35 års ålder och sjukdomen är 3-9 gånger vanligare hos kvinnor. I Sverige lever ca 100-200 personer med NMOSD och årligen insjuknar ca 7-8 individer med NMOSD. Antalet personer med NMOSD utgör således endast 1% av de med MS (1).

Diagnostik

NMOSD debuterar som regel med optikusneurit eller myelit, men area postrema syndrom med illamående, kräkningar och ihållande hicka är inte ovanligt (2-4). Det finns dessutom debut med andra hjänstamssyndrom och supratentoriella engagemang.(5) Avgörande för diagnostiken är om antikroppar mot AQP4 kan detekteras i blod. Är patienten AQP4 ak negativ ställs större krav på de kliniska och bildmässiga (MR) fynden för att uppfylla kriterierna för NMOSD, se tabeller (2). Av de patienter som är AQP4 ak negativa har 30 % istället antikroppar mot MOG. Vid utredning av misstänkt NMOSD bör därför bestämning av AQP4- och MOG antikroppar i blod ingå, MR undersökning av hjärna och ryggmärg samt analys av cerebrospinalvätska. Vid NMOSD förekommer ibland kraftig pleocytos, förekomst av polymorf nukleära och ibland eosinofila celler i cerebrospinalvätskan, men sällan oligoklonala band (30%) och ofta föreligger normalt index för fria kappa kedjor (mått på intratekal antikroppsproduktion). Vid skov kan förhöjda nivåer av NFL, GFAP och IL6 påvisas (cerebrospinalvätska och serum/plasma). Viktigaste differentialdiagnosen är MS. Vissa behandlingar av MS kan aktivera och förvärra NMOSD. AQP4 ak positiv NMOSD har ofta (25%) annan samtidig autoimmunitet.

Diagnostiska kriterier för AQP4 ak positiv NMOSD (2)

| |
|--|
| Minst ett av sex kliniska karaktäristika (se tabell) |
| Positiv AQP4 antikropps test |
| Andra diagnostiska alternativ uteslutna |

Diagnostiska kriterier för AQP4 ak negativ NMOSD(2)

| |
|--|
| Minst två av sex kliniska karaktäristika (se tabell) som uppträder vid ett eller flera skov och där samtliga av följande kriterier är uppfyllda: |
| <ul style="list-style-type: none"> • minst ett av de kliniska karaktäristika måste vara optikusneurit, myelit eller area postrema syndrom |
| <ul style="list-style-type: none"> • spridning i rum (2 eller fler kliniska karaktäristika) |

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Uppfyller MRI krav för NMOSD (se MRI krav vid AQP4 ak negativ NMOSD) |
| Negativ AQP4 ak test |
| Andra diagnostiska alternativ uteslutna |

De sex kliniska karaktäristika från typiska lesionsområden för NMOSD

| |
|---|
| Optikusneurit |
| Akut myelit |
| Area postrema* syndrom: episod av annars oförklarlig ihållande hicka, illamående, och kräkningar |
| Akut hjärnstamssyndrom |
| Symtomatisk narkolepsi eller akut kliniskt diencefaliskt syndrom med motsvarande NMOSD-typisk lesion på MR° |
| Symtomatisk cerebralt syndrom med motsvarande NMOSD -typisk lesion på MR^ |

*Area postrema är en struktur i medulla oblongata som är lokaliserad i fjärde ventrikelns golv

°Lesion i thalamus eller hypothalamus

^Stor variation av cerebrala lesioner

MRI krav för AQP4 ak negativ NMOSD

| |
|---|
| Akut optikus neurit kräver MRI av hjärna a) normal eller med bara ospecifika vit substansförändringar, eller b) MRI av synnerv med kontrastladdande T1 lesion eller T2 lesion som omfattar > ½ av synnervens längd eller även inbegriper chiasma. |
| Akut myelit kräver MRI som visar intramedullär lesion eller atrofi som har 3 eller fler kotkroppars längd. |
| Area postrema syndrom kräver dorsal medullär/area postrema lesion |
| Akut hjärnstams syndrom kräver associerad periependymal hjärnstams lesioner |

Förlopp

90% av patienterna med NMOSD upplever ett skovvist förlopp och 10% har endast ett monofasiskt skov (6, 7). I 60% av fallen får patienterna ett nytt skov inom 1 år från debuten och 90% kommer att få ytterligare skov inom 3 år från debuten (3). Skoven är destruktiva och

ger ofta bestående vävnadsskada i CNS med bestående funktionsförluster och handikapp (3, 8) Vanligast är myelitskov (spastisk para eller tetrapares och blåspares) och optikusneurit (ON, visusnedsättning och blindhet) (9). I en studie var mortaliteten bland obehandlad NMOSD 23% 15 år från debuten (6). Handikapputvecklingen sker vid nya skov trappstegsvist till skillnad mot MS där svårare funktionsförluster huvudsakligen utvecklas under den progressiva fasen. Atypiska skov och sjukdomsdebuter förekommer vid NMOSD med inflammatoriska lesioner i hjärnan som kan ge återkommande skovaktivitet utan ON eller myeliter vilket gör att tillståndet kan förväxlas med MS (10).

Patologi och patofysiologi

Patofysiologin vid NMOSD är komplex och inte fullt klarlagd. Sjukdomen bedöms bero på humoral autoimmunitet med cirkulerande IgG1 antikroppar som är riktade mot AQP4, den vanligaste vattenkanalen i CNS. Dessa ak har hög diagnostisk specificitet för NMOSD och påvisas nästan aldrig vid andra sjukdomar. AQP4 uttrycks i hela CNS med högst förekomst i synnerv, ryggmärg, area postrema och delar av hypothalamus. AQP4 ak binder på atrocyternas fotutskott, inducerar komplementmedierad inflammation, granulocyt- och lymfocytinfiltration med sekundär förlust av astrocyter, oligodendrocyter och orsakar omfattande neuro-axonala skador. I den inflammatoriska kaskaden förefaller IL6 ha en betydande roll, fr.a. vid aktivering och differentiering av pro-inflammatoriska T-celler, men även för att öka AQP4 antikroppsproduktionen. Neuropatologiskt ser man nekrotiserande lesioner centralt i ryggmärg som omfattar både vit och grå substans vilket skiljer sig markant från de begränsade inflammatoriska infiltrat med inkomplett demyelinisering som är typiskt vid MS (4, 10-12).

Allmänt om behandling

Skoven är orsak till funktionsförlust och handikapp. Grundläggande vid NMOSD behandling är därför att tidigt inleda förebyggande behandling för att förhindra ytterligare skov efter sjukdomsdebuten. Viktigt är att fastställa diagnosen fr.a. gentemot MS då vissa sjukdomsmodifierande MS behandlingar inte har effekt på NMOSD och istället kan aktivera och förvärra NMOSD (natalizumab (13, 14) interferon beta (15, 16), alemtuzumab, dimethyl fumarate, fingolimod (17, 18), glatiramer acetate). De flesta behandlingsrekommendationerna har tidigare baserats på retrospektiv insamlade data. Under senare år har dock flera behandlingar i randomiserade studier visat övertygande effekter på NMOSD. Behandlingarna består uteslutande av monoklonala antikroppar som riktar mot olika delar av den inflammatoriska kaskaden vid NMOSD (15). SMSS rekommendationer baseras på resultaten från dessa studier samt på klinisk erfarenhet från behandling med anti-CD20 och anti-IL-6R av NMOSD. Gemensamt för studierna är att vetenskaplig evidens endast finns för AQP4 ak positiv NMOSD. Stöd för effekt på seronegativ NMOSD saknas fortfarande. För MOG positiva NMOSD, v.g. se särskilt dokument.

Skovbehandling

Förstahandsval för akut behandling för misstänkt NMOSD skov är metylprednisolon 1000 mg intravenöst en gång dagligen under 3-5 dagar (19). För att undvika reaktivering av inflammationen brukar pulsbehandlingen avslutas med per oral med nedtrappning av prednisolon från 60 mg med successiv minskning tills förebyggande behandling bedöms ha effekt, ofta med flera månaders behandling. Om patienten inte svarar på kortison, ska plasmaferes (PLEX) initieras tidigt och frikostigt med utbyten varannan dag, enligt vad som

visats i en av de få RCT för behandling av akut CNS demyelinisering (20). Internationellt rekommenderas upp till 7 utbyten, kliniskt används i Sverige ofta 5 utbyten med utvärdering och förlängning med ytterligare 5 utbyten varannan dag om så behövs. Det har visat sig att det är viktigt att behandling med PLEX sätts in tidigt. Möjligheten att bli helt återställd efter PLEX sjönk från 50% (om man gav dag 0) till 1-5% om man gav PLEX dag 20, retrospektivt analyserat (21). I en annan retrospektiv studie hade patienter som fick både metylprednisolon och PLEX bättre förmåga att återhämta EDSS till baselinevärdet (65%) än patienter som bara fick metyprednisolon (35%) (22). I samma studie kunde man visa att PLEX och kortison vid behandling av ett skov var effektivare i att förbättra EDSS hos patienter som fick skovförbyggande behandling (22). Hos AQP4-ak positiv NMOSD patienter där man under skovet kunde uppmäta förhöjda antikroppstritar, sjönk titern under remission efter behandling med metylprednisolon med eller utan kombination av immunmodulerande behandling(23). I akut fas behandlas seronegativ NMOSD på samma sätt som AQP4-ak positiv NMOSD.

Skovförbyggande behandling

Traditionell immunosuppressiv behandling

Tidigare har NMOSD huvudsakligen behandlats med azatioprin eller mykofenolat mofetil (MMF) som monoterapi eller i kombination med lågdos steroider. Behandlingsregimen bygger huvudsakligen på retrospektiva data(24-30). Hög frekvens av behandlingsavbrott, orsakade av biverkningar har dock associerats med azatioprin behandling (31). Nyligen har azatioprin visat sig ha sämre skovhämmande effekt än behandling med anti-CD20 och anti-IL-6R i två head-to-head studier (5, 32). MMF behandlingen har visat bättre resultat än azatioprin och jämförbara effekter med anti-CD20 (33). I en mindre observationsstudie av patienter med NMOSD som antingen var AQP4-ak positiv eller MOG-ak positiv var behandling med anti-CD20 förknippad med en lägre risk för skov jämfört med mykofenolatmofetil (34).

Anti-CD20 behandling

Rituximab är en monoklonal antikropp riktad mot CD20 som leder till cytolys och kraftig reduktion av mogna cirkulerande B-celler i blod. Sedan 2005 har positiva resultat rapporterats vid behandling med rituximab av NMOSD, men först under senare år har behandlingseffekten kunnat beläggas i randomiserade studier. Rituximab jämfördes med azatioprin i en 12 månaders öppen randomiserad studie som inkluderade 86 NMOSD patienter. Skovfrekvensen sänktes mer under rituximab än azatioprinbehandling (35). I en mindre placebokontrollerad studie randomiserade 38 AQP4 ak positiva NMOSD patienter 1:1 till rituximab eller placebo (32). Patienterna fick samtidigt per oral behandling med steroider (prednisolon-ekvivalent på 1-5mg) under hela studien. De rituximab behandlade patienterna hade inga skov jämfört med 7 i placebogruppen. En tidigare systematisk granskning av observationsstudier stödjer att rituximab ger reducerad skovaktivitet och minskad ackumulering av neurologiska funktionshinder hos patienter med NMOSD (36). Olika behandlingsregimer för rituximab har använts vid behandling av NMOSD. Vanligast är iv dosering 6:e månad, från 500mg upp till 2x1000 mg: I en retrospektiv observationsstudie jämfördes ett fixt doseringsschema (1000mg var 6:e mån) med behandling utifrån B cellsanalyser; re-infusion vid CD19+ > 1% av perifera mononukleära respektive CD27+ minnes-B-celler > 0.05% under de första 2 åren och CD27+ > 0.1% därefter (37). Resultaten visade att gruppen med monitorering av minnes-B-celler hade

lägst skovfrekvens, även om skillnaderna inte uppnådde statistisk signifikans. Vid längre tids behandling förefaller hypogammaglobulinemi och ökad risk för infektioner vara vanligt förekommande. Monitorering av IgG nivåer bör därför göras inför varje ny behandlingscykel. Erfarenheter av rituximab behandling av NMOSD är att anti-CD20 behandling initialt behöver ges med kortare intervall än vid MS för att undvika sjukdomsgenombrott och att monitorering av B-celler skall ske tätare med mål att B-celler i blodcirkulationen skall vidmakthållas på låg nivå (ofta icke detekterbara nivåer). Startdos ges med rituximab 1000 mg, därefter 500 mg var 3:e månad under första året, varefter utglesning till 6 månader kan göras förutsatt att låga B-cells nivåer vidmakthålls. Beroende på klinisk bild kan utglesade intervall eller byte till annan behandling övervägas om sjunkande IgG nivåer observeras.

Anti-IL-6 receptor blockad

- Tocilizumab och satralizumab är monoklonala antikropp som blockerar IL-6 receptorn. För uppgifter gällande sataralizumab hänvisas till specifikt rekommendationsdokument. I TANGO studien, en öppen, randomiserad (1:1, i.v. tocilizumab vs oral azatioprin) studie i Kina med 118 NMOSD patienter hade tocilizumab-behandlade (iv 8 mg / kg var fjärde vecka) längre tid till skov jämförd med azatioprin-gruppen (78.9 veckor [IQR 58.3-90.6] vs 56,7 veckor [32.9-81.7]; $p=0.0026$) (5). Tocilizumab-behandling har också associerats med klinisk stabilisering eller förbättring hos ett litet antal patienter med aktiv NMOSD som haft bristande effekt på t.ex. steroider, mitoxantron, rituximab, eller alemtuzumab (14, 38, 39). Tocilizumab initieras vanligtvis som vid behandling av reumatoid artrit med 8 mg/kg kroppsvikt iv var 4:e vecka. Vid kroppsvikt >100 kg skall den enskilda dosen inte överskrida 800 mg. I stabil fas kan tocilizumab ges sc med engångsspruta 162 mg en gång/vecka.

Autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (AHSCT)

För NMOSD patienter som är behandlingsrefraktära med tillgängliga immunmodulerande läkemedel har autolog stamcellstransplantation (AHSCT) prövats. Den första rapporten om AHSCT vid NMOSD gjordes 2010 (40) och därefter har flera mindre retrospektiva studier publicerats. AHSCT med BEAM konditionering visade att endast 3 av på 16 NMOSD patienter förblev skovfria, 1 dog 14 månader efter AHSCT och 13 hade kvarvarande aktivitet och AQP 4-ak under den 47 månaders (median) långa uppföljningstiden (41). I en senare prospektiv öppen kohort studie med 13 NMOSD patienter (11 NMOSD AQP4-ak positiva, 1 NMOSD AQP4-ak negativ, och 1 NMOSD AQP4-ak-positiv patient som även hade neuro SLE) konverterade 9 av de 11 AQP4-ak positiva till seronegativitet efter AHSCT, två förblev AQP4-ak positiva och fick skov inom 2 år efter AHSCT. Ingen patient som konverterade till seronegativitet fick ett skov under uppföljningstiden (median 57 månader) (42). AHSCT kan således utgöra behandlingsalternativ vid bristfällig av anti-CD20 eller anti-IL-6R behandling

Sammanfattande rekommendationer gällande NMOSD

Sammanfattningsvis bedöms tidigare traditionella immunosuppressiva behandlingar ha bristfällig sjukdomshämmande effekt och betydande brister vad gäller tolerabilitet, biverkningar och säkerhet. Med hänsyn till de stora erfarenheterna som finns inom neurologin i Sverige av behandling med anti-CD20 vid neuroinflammatoriska sjukdomar rekommenderas anti-CD20 väljas som förstahandsbehandling. I fall med sjukdomsgenombrott eller om anti-CD20 bedöms olämpligt av andra orsaker rekommenderas behandling med anti-

IL-6R. Med tanke på det potentiellt allvarliga förloppet vid NMOSD borde genombrott av sjukdomsaktivitet under pågående behandling med anti-CD20 eller anti-IL-6R föranleda frikostigt byte till annan skovförbyggande terapi. De nya monoklonala antikroppsbehandlingarna med ekulizumab, satralizumab och inebilizumab har visat övertygande skovförebyggande effekter vid AQP4 ak positiv NMOSD (se separata rekommendationer). AHSCT utgör alternativ om anti-CD20 eller anti-IL-6R inte ger tillfredsställande sjukdomshämmande effekt. Dessa rekommendationer för NMOSD gäller inte för MOGAD inklusive MOG-ak positiv NMOSD. Även om erfarenheten är begränsade avseende behandling av MOGAD så förefaller anti-CD20 ge sämre effekt och annan behandlingsregim bör väljas i första hand (se rekommendationer för MOGAD).

Referenser

1. Jonsson DI, Sveinsson O, Hakim R, Brundin L. Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013: A nationwide population-based study. *Neurology*. 2019;93(2):e181-e9.
2. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89.
3. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53(5):1107-14.
4. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):805-15.
5. Zhang C, Zhang M, Qiu W, Ma H, Zhang X, Zhu Z, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(5):391-401.
6. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol*. 2004;251(1):47-52.
7. Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Arch Neurol*. 2012;69(9):1176-80.
8. Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Bonnan M, Saiz A, Olindo S, Graus F, et al. Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(10):1162-4.
9. Merle H, Olindo S, Bonnan M, Donnio A, Richer R, Smadja D, et al. Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. *Ophthalmology*. 2007;114(4):810-5.
10. Wingerchuk DM. Evidence for humoral autoimmunity in neuromyelitis optica. *Neurol Res*. 2006;28(3):348-53.
11. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002;125(Pt 7):1450-61.
12. Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Kornfeld M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol*. 1993;34(2):162-8.
13. Kitley J, Evangelou N, Kuker W, Jacob A, Leite MI, Palace J. Catastrophic brain relapse in seronegative NMO after a single dose of natalizumab. *J Neurol Sci*. 2014;339(1-2):223-5.
14. Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kumpfel T, Linker RA, Hartung HP, et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2012;69(2):239-45.

15. Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol*. 2010;67(8):1016-7.
16. Wang KC, Lin KH, Lee TC, Lee CL, Chen SY, Chen SJ, et al. Poor responses to interferon-beta treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis with long spinal cord lesions. *PLoS One*. 2014;9(6):e98192.
17. Izaki S, Narukawa S, Kubota A, Mitsui T, Fukaura H, Nomura K. [A case of neuromyelitis optica spectrum disorder developing a fulminant course with multiple white-matter lesions following fingolimod treatment]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2013;53(7):513-7.
18. Yoshii F, Moriya Y, Ohnuki T, Ryo M, Takahashi W. Fingolimod-induced leukoencephalopathy in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;7:53-7.
19. Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, et al. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2016;22(10):1337-48.
20. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999;46(6):878-86.
21. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, Merle H, Ferge JL, Mehdaoui H, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(4):346-51.
22. Abboud H, Petrak A, Mealy M, Sasidharan S, Siddique L, Levy M. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler*. 2016;22(2):185-92.
23. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain*. 2008;131(Pt 11):3072-80.
24. Bichuetti DB, Lobato de Oliveira EM, Oliveira DM, Amarin de Souza N, Gabbai AA. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol*. 2010;67(9):1131-6.
25. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, Pittock SJ, Mandrekar J, et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011;77(7):659-66.
26. Huh SY, Kim SH, Hyun JW, Joung AR, Park MS, Kim BJ, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*. 2014;71(11):1372-8.
27. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1128-33.
28. Kitley J, Elson L, George J, Waters P, Woodhall M, Vincent A, et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):918-21.
29. Ramanathan RS, Malhotra K, Scott T. Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate. *BMC Neurol*. 2014;14:51.
30. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, Nakashima I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler*. 2007;13(8):968-74.
31. Elson L, Kitley J, Luppe S, Lythgoe D, Mutch K, Jacob S, et al. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive

neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler*. 2014;20(11):1533-40.

32. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriyaama T, Ochi K, Maruyama H, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):298-306.

33. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol*. 2014;71(3):324-30.

34. Poupart J, Giovannelli J, Deschamps R, Audoin B, Ciron J, Maillart E, et al. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD. *Neurology*. 2020;94(15):e1645-e56.

35. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017;264(9):2003-9.

36. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(11):1342-8.

37. Novi G, Bovis F, Capobianco M, Frau J, Mataluni G, Curti E, et al. Efficacy of different rituximab therapeutic strategies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;36:101430.

38. Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M, et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology*. 2014;82(15):1302-6.

39. Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, Lauenstein AS, Lensch E, Stogbauer F, et al. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol*. 2015;72(7):756-63.

40. Peng F, Qiu W, Li J, Hu X, Huang R, Lin D, et al. A preliminary result of treatment of neuromyelitis optica with autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation. *Neurologist*. 2010;16(6):375-8.

41. Greco R, Bondanza A, Oliveira MC, Badoglio M, Burman J, Piehl F, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in neuromyelitis optica: a registry study of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party. *Mult Scler*. 2015;21(2):189-97.

42. Burt RK, Balabanov R, Han X, Burns C, Gastala J, Jovanovic B, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2019;93(18):e1732-e41.